

ОБОСНОВАНИЕ ВАРИАНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГИРСА В.Н.

УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Резюме. У большинства из 250 обследованных пациентов с билиарной патологией клиническая манифестация характеризовалась наличием синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (71,2%) в сочетании с дисмоторикой желчного пузыря по гипокинетическому типу (63,2%). Установлены ($p < 0,05$) факторы вариантности клинической манифестации билиарной патологии: морфологические изменения стенки желчного пузыря, нарушения коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, серологические маркеры вирусных гепатитов. Определена высокая диагностическая чувствительность (78,7%) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди для выявления билиарного сладжа. Фармакотерапия (дротаверин) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием обладает более широким спектром клинической эффективности купирования билиарной симптоматики и функциональных нарушений по сравнению с некоторыми другими вариантами фармакотерапии (домперидон, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды) и гипобарической адаптацией.

Ключевые слова: билиарная дисфункция, билиарный сладж, диагностика, лечение.

Abstract. In the majority of 250 examined patients with biliary pathology clinical manifestation was characterized by the presence of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome (71,2%) in combination with gallbladder hypokinetic dysmotility (63,2%). Factors of clinical manifestation variance of biliary pathology were established ($p < 0,05$): morphological changes of gallbladder wall, abnormalities of gallbladder contents colloid stability, viral hepatitis serological markers. High diagnostic sensitivity (78,7%) of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome was determined for detection of biliary sludge. Pharmacotherapy (Drotaverine) in combination with the course of multifractional duodenal intubation has a wider spectrum of clinical efficiency of biliary symptomatology and functional disorders symptomatology reduction as compared with some other pharmacotherapy variants (Domperidone, Ursodeoxycholic acid, essential phospholipids) and hypobaric adaptation.

При целенаправленном обследовании различных групп населения симптомы клинической манифестации билиарной патологии (периодические боли или дискомфорт в верхнем правом квадранте живота, в сочетании с горечью во рту, тошнотой, рвотой с примесью желчи, непереносимость жирной пищи) обнаруживаются от 3,4 до 32,3% случаев (в среднем 19,2%) [1, 2].

Формирование клинической манифестации билиарной патологии связывают с первичными или вторичными функциональными расстройствами желчного пузыря и желчевыводящих путей, а также с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [1, 3, 4]. К нарушению функций желчевыводящих путей нередко приводят различные инфекции и инвазии, в том числе вирусные гепатиты [1, 5]. В то же время, существует неоднозначное отношение к оценке значимости особенностей содержимого желчного пузыря и, в част-

ности, билиарного сладжа (низкоэхопозитивной взвеси в просвете желчного пузыря) в возникновении клинической манифестации билиарной патологии, что связано с применением различных диагностических методов и различной интерпретацией клинических данных [3, 6, 7, 8, 9]. Недостаточно изучены вопросы взаимосвязи клинической манифестации билиарной патологии, с одной стороны, и особенностей содержимого желчного пузыря – с другой, состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, активности регуляторных систем (вегетативная регуляция, гормоны) [4, 6, 7, 8].

В последние 15-20 лет подходы к диагностике и лечению заболеваний системы желчевыделения претерпели существенные изменения. Многомоментное фракционное дуоденальное зондирование с исследованием желчи уступило ультразвуковому методу, занимающему доминирующее положение в исследовании функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей [6, 7, 10]. Однако это привело к тому, что диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей в общепринятой клинической практике проводится без учета динамики желчевыделения и результатов исследования желчи. Результатом подобного подхода является отсутствие терапевтического эффекта и дальнейшее прогрессирование патологических изменений в билиарной системе и поджелудочной железе [1, 3, 8].

Медико-социальная значимость исследования вариантности клинической манифестации билиарной патологии обусловлена ее широкой распространенностью среди взрослого населения, экономическими потерями в связи со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, затратами на нередко необоснованные и дорогостоящие методы диагностики и лечения [1, 3, 4, 9, 11]. В этом аспекте следует считать обоснованным проведение исследования, направленного на уточнение оптимальных подходов к оценке и коррекции клинической манифестации билиарной патологии с учетом ее клинической и функциональной вариантности.

Цель работы – определить клинико-лабораторные и функциональные особенности

и факторы риска вариантности клинической манифестации и обосновать клиническую значимость билиарного сладжа у пациентов с билиарной патологией с уточнением медико-экономической эффективности некоторых вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Методы

Обследовано 250 пациентов с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, в том числе с диагнозом: хронический холецистит (ХНХ; по МКБ-10 К 81.1) – 82 пациента, желчнокаменная болезнь (ЖКБ; К 80) – 30 пациентов, дисфункция желчного пузыря (ДЖП; К 82.5) – 63 пациента, хронический гепатит (ХГ, К 73.9) – 50 пациентов, а также 25 пациентов с клиническими проявлениями билиарной диспепсии, ассоциированными с внебилиарными гастроэнтерологическими заболеваниями. Средний возраст пациентов составил $38,69 \pm 13,06$ года (95% ДИ 37,06-40,32; минимальный возраст – 15 лет, максимальный – 70 лет), соотношение мужчин и женщин – 125/125. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в возрасте от 18 до 58 лет (в среднем – $30,94 \pm 12,72$ года; 95% ДИ 26,35-35,52), соотношение мужчин и женщин – 15/17 ($\chi^2=0,11$; $p=0,739$ относительно общей группы пациентов).

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивались по данным распроса и анкетирования пациентов. Объективную клиническую симптоматику оценивали по данным физикального обследования. При оценке клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим- III, 2006) [4] или признаков синдрома билиарной диспепсии, по характеру не соответствующих III Римским критериям, таких, как дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или боли той же локализации, непереносимость жирной пищи в сочетании с тошнотой, рвотой, горькой отрыжкой и привкусом во рту, неустойчивым стулом [1, 2].

Обследование включало клинико-лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, микроскопия пузырной желчи «В»), инструментальные методы – трансабдоминальную эхографию органов верхнего этажа брюшной полости (УЗИ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). Нарушение функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей определяли во время динамической эхографии билиарной системы с энтеральным холекинетиком сорбитом по снижению опорожнения желчного пузыря менее 50,0% от исходного объема либо повышению более 70,0% [6,7,10], а также по показателям многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) [8]. Содержание холецистокинина в плазме крови определяли методом РИА при помощи тест-системы холецистокинин-октапептид ССК-26-33 производства Phoenix Pharmaceutical, Inc. (США) натошак и в момент максимального опорожнения желчного пузыря (по данным динамической эхографии), как правило, на 30-40 минутах после приема внутрь 20,0 г сорбита [7].

Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния уровней вегетативной регуляции, связанных с высшими психическими (когнитивными) функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности. Наличие вегетативной дисфункции устанавливали с помощью оценки в баллах ответов пациентов на опросник А.М. Вейна [11].

Диагноз «дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди» основывался на диагностических критериях функциональных расстройств желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) Римского III консенсуса (2006 г.) при отсутствии данных о другой гепатобилиарной патологии [4]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений стенки желчного пузыря по данным эхографии (толщина стенки 3 мм и более, уплотнение и деформация стенки и др.) и результатов исследования дуоденального содержимого (микроскопия осадка) [1, 3, 8, 12]. Диагноз «желчнокаменная болезнь» устанавлива-

ли на основании выявления при эхографии конкрементов в просвете желчного пузыря.

Критерии включения в группу пациентов: наличие жалоб на боли или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на момент осмотра или в анамнезе не менее 6 месяцев и проявляющиеся не менее 3 месяцев, а также трансабдоминальная эхография желчного пузыря (УЗИ ЖП), желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие на момент обследования субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы пищеварения.

Критерии исключения из исследования: тяжелое течение хронического холецистита и желчнокаменной болезни, выраженная активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе, эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения заболеваний органов других систем.

Диагностика билиарного сладжа (БС) осуществлялась по данным УЗИ ЖП и микроскопии пузырной желчи «В», полученной во время процедуры МФДЗ [1, 8, 9, 12, 13]. УЗИ ЖП проводили на аппаратах ультразвуковой диагностики «Simiens Sonoline SL-1» (Германия) и «Sonoace 3200» (Корея) натошак в утренние часы, не ранее чем через 8-12 часов после последнего приема пищи, без предварительной подготовки кишечника. БС выявляли на основании обнаружения в просвете ЖП: (1) взвеси гиперэхогенных частиц менее 2 мм в размере (микролитиаза), смещающейся при изменении положения тела; (2) эхонеоднородной желчи со сгустками; (3) замазкообразной эхонеоднородной желчи с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смещаемыми или фиксированными к стенке желчного пузыря [12, 13].

Основанием для диагностики БС по данным микроскопии пузырной желчи «В» считали обнаружение более 2 кристаллов в поле зрения при 100-кратном увеличении или более 4 кристаллов в пробе пузырной желчи [9].

Для оценки клинической значимости БС у одних и тех же пациентов ($n=83$) и обследованных лиц из контрольной группы ($n=6$) в качестве референтного метода диагностики билиарного сладжа выполнено 128 процедур многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) с микроскопией пузырной желчи «В» (включая в 39 случаях повторные процедуры с интервалом 15-30 дней после первой МФДЗ) и одновременно с МФДЗ проведена оценка субъективных критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО и эхография желчного пузыря. Операционные характеристики диагностики БС по оценивали на основе составления четырехпольных таблиц [14, 15]

Клиническую эффективность примененных методов лечения оценивали на основании четырехпольных таблиц абсолютных частот парных наблюдений клинической симптоматики и функциональных нарушений с расчетом разности относительных частот и ее доверительного интервала [14, 15]. Экономическую эффективность диагностики билиарного сладжа и примененных методов лечения оценивали по критерию «затраты – эффективность» [15].

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ «Statistica», версия 6.0. [14].

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Клиническая симптоматика у большинства обследованных пациентов (71,20%, ДИ95% 65,41-76,66) соответствовала синдрому функционального расстройства ЖП и СО на основании критериев Римского III консенсуса (2006 г.) [4]. У остальных 28,80% пациентов (ДИ95% 23,34-34,59) клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии [1,2]. У пациентов с желчнокаменной болезнью чаще, по сравнению с пациентами с хроническим холециститом и хроническим гепатитом, выявлен синдром функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди. В группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и билиарной диспепсией, ассоциированной с внебилиарными гастроэнтерологическими заболеваниями, у всех пациентов клиническая симптоматика соответствовала критериям соответствующих синдромов (таблица 1).

По данным динамической эхографии с сорбитом, дисмоторика желчного пузыря обнаружена у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО в 74,8% случаев (ДИ95% 67,2-81,7) и у пациентов с синдромом билиарной диспепсии в 66,1%

Таблица 1

Синдромная оценка клинической симптоматики

Характеристика	Хронический холецистит ($n=82$)	Желчно-каменная болезнь ($n=30$)	Дисфункция желчного пузыря ($n=63$)	Хронический гепатит ($n=50$)	Билиарная диспепсия, ассоциированная с заболеваниями ЖКТ ($n=25$)	Все пациенты ($n=250$)
Синдром функционального расстройства ЖП и СО	55 (67,1%)	27 (90,0%)	63 (100,0%)	33 (66,0%)	0 (0,0%)	178 (71,2%)
Синдром билиарной диспепсии	27 (32,9%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	17 (34,0%)	25 (100,0%)	72 (28,8%)
Критерий Краскела – Уоллиса	H (4, N=250)=93,42; p=0,0001					-

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

случаев (ДИ95% 53,4-77,8), что значительно чаще по сравнению с контрольной группой (13,3%; ДИ95% 3,5-28,3) (таблица 2). У большинства обследованных пациентов (63,20%, ДИ95% 57,10-69,09) выявлена гипокинетическая дисмоторика желчного пузыря. Выявление, по данным динамической эхографии, дисмоторики желчного пузыря у 4 человек в контрольной группе соответствует литературным данным о значительной вариабельности характера опорожнения желчного пузыря у здоровых людей и отсутствии ее клинической значимости при отсутствии симптоматики [1, 3, 6, 7, 10].

Показатели базальной и стимулированной (после приема внутрь холекинетика 20,0 г сорбита) концентрации холецистокинина в плазме крови у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО и с синдромом билиарной диспепсии не имели статистически значимых различий с контрольной группой. В подгруппе пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО обнаружены статистически значимо более высокие значения стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови и прироста концентрации холецистокинина (АССК) после приема сорбита по сравнению с подгруп-

Таблица 2

Дисмоторика желчного пузыря по данным динамической эхографии

Характер опорожнения желчного пузыря (%) (n=228)	Синдром функционального расстройства ЖП и СО (n=139)	Синдром билиарной диспепсии (n=59)	Контроль (n=30)
Нормокинез	35 (25,2%)	20 (33,9%)	26 (86,7%)
Гипокинез	81 (58,3%)	27 (45,8%)	3 (10,0%)
Гиперкинез	23 (16,5%)	12 (20,3%)	1 (3,3%)
Критерий Краскела –Уоллиса	H (N=228)=32,58; p=1,0×10 ⁻⁵		

Примечание: ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

пой пациентов с синдромом билиарной диспепсии (соответственно – по критерию Манна-Уитни $Z=2,37$, $p=0,018$ и $Z=3,05$, $p=0,002$).

Обследованные пациенты, по сравнению с контрольной группой, характеризовались статистически значимо более высокой ($p<0,005$) самооценкой вегетативной дисфункции (по опроснику А.М. Вейна) и более высокой оценкой уровня ситуационной тревожности (тест Спилбергера-Ханина).

**Анализ факторов формирования
клинической манифестации синдромов
билиарной патологии**

На основе расчета показателей абсолютной и относительной вероятности (риска), шансов и отношения шансов определены статистически значимые характеристики обследованных пациентов [14, 15], связанные с синдромом функционального расстройства ЖП и СО (таблица 3). Абсолютный и относительный риски и шансы формирования синдрома функционального расстройства ЖП и СО по-

вышали следующие топические (гепатобилиарные) факторы:

- морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по утолщению его стенки более 3 мм и деформации его формы;
- нарушение коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемое при эхографии желчного пузыря по наличию в его просвете билиарного сладжа и конкрементов;
- портальная гипертензия, определяемая по данным эхографии по увеличению просвета воротной вены более 12 мм.

Не установлено статистически значимого повышения абсолютного и относительного рисков и шансов синдрома функционального расстройства ЖП и СО, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии.

Наличие у обследованных пациентов серологических маркеров вирусных гепатитов

Таблица 3

Топические (гепатобилиарные) факторы, связанные с повышением рисков и шансов формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
Стенка желчного пузыря >3 мм	0,11	-0,03-0,25	1,16	0,98-1,37	1,84 *	1,16-2,92
Деформация желчного пузыря	0,16 *	0,06-0,22	1,21	0,95-1,54	2,09 *	1,13-3,90
Билиарный сладж	0,14 *	0,02-0,26	1,22 *	1,04-1,43	2,09 *	1,12-3,94
Конкременты желчного пузыря	0,23 *	0,09-0,37	1,35 *	1,13-1,61	3,83 *	1,27-11,49
Увеличение диаметра воротной вены более 12 мм	0,27 *	0,13-0,41	1,40 *	1,20-1,68	7,25	0,94-54,74

Примечание: * – статистически значимые показатели.

статистически значимо повышало абсолютный риск (ПАР 0,20, ДИ 0,02-0,38) и шансы формирования (ОШ 2,40, ДИ 1,16-5,01) синдрома билиарной диспепсии, по сравнению с пациентами, у которых маркеры вирусных гепатитов не были обнаружены.

Общие факторы психовегетативного профиля, определяемые по показателям оценки вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности, и гормонального профиля, определяемые по показателям стимулированной концентрации холецистокинина, по данным ранговой корреляции Спирмена ($r_s > 0,3$; $p < 0,05$), статистически значимо ассоциировались с синдромами билиарной патологии - функционального расстройства ЖП и СО и билиарной диспепсии, но не повышали статистически значимо абсолютный и относительный риски и шансы их формирования этих синдромов.

Клиническая значимость билиарного сладжа

Билиарный сладж (БС) по данным эхографии желчного пузыря чаще обнаруживали у обследованных пациентов (32,8%, ДИ95% 27,1-32,8) по сравнению с контрольной группой (9,4%; ДИ95% 1,7-22,3), что в целом соответствует литературным данным о выявлении БС при билиарной патологии (до 40%) и значительно реже у практически здоровых людей [9,13].

У пациентов с БС, выявленным по данным эхографии желчного пузыря, статистически значимо чаще ($\chi^2=3,86$; $p=0,049$) клиническая симптоматика соответствовала синдрому функционального расстройства ЖП и СО, чем синдрому билиарной диспепсии (таблица 4). Подгруппа пациентов с БС характеризовалась более выраженной ($p < 0,005$) оценкой интенсивности болевого синдрома по сравнению с

Таблица 4

Субъективная характеристика болевого синдрома у пациентов с билиарным сладжем

Синдромы	Пациенты с БС (n=82)	Пациенты без БС (n=168)	χ^2 ; p
Функциональное расстройство ЖП и СО	65 (79,3%) 17 (20,7%)	113 (67,6%) 55 (32,7%)	$\chi^2=3,86$; $p=0,049$
Билиарная диспепсия			

Примечание: БС – билиарный сладж, ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

подгруппой пациентов, у которых БС не был обнаружен.

БС, по данным микроскопии пузырной желчи «В», обнаружен у обследованных пациентов с билиарной патологией (61,4%, ДИ95% 50,6-71,7) значительно чаще ($\chi^2=7,81$; $p=5,2 \times 10^{-4}$), чем у тех же пациентов БС выявлен при эхографии (39,8%, ДИ95% 29,4-50,6), что соответствует данным об относительно невысокой чувствительности трансабдоминальной эхографии (до 45,0-60,0%) при диагностике БС [9].

В подгруппе пациентов с БС, подтвержденным микроскопией пузырной желчи «В», по данным многофракционного дуоденального зондирования спазм сфинктера Одди обнаружен статистически значимо чаще ($\chi^2=4,03$; $p=0,044$) по сравнению с пациентами с отсутствием БС (таблица 5). Спазм сфинктера Одди, по данным многофракционного дуоденального зондирования, статистически значимо повышает абсолютный риск (0,29, ДИ 0,03-0,55) и шансы (ОШ=3,28, ДИ 1,20-9,03) наличия у пациента БС.

БС, обнаруженный при микроскопии пузырной желчи «В», по данным ранговой корреляции Спирмена был статистически значимо ($r_s = 0,28$; $p < 0,05$) ассоциирован с характером гепатобилиарной патологии, определяемым по диагнозу основного заболевания; возрастом пациента, синдромной оценкой клинической симптоматики, характером дисмоторики желчного пузыря, характеристиками коллоидной стабильности пузырной желчи (желчные кислоты, холато-холестери-

новый индекс), клинико-лабораторными и биохимическими показателями воспаления в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе (тимоловая проба, СОЭ, α -амилаза), и состоянием липидного обмена (по показателю общего холестерина крови). Анализ научной литературы также свидетельствует о тесной связи формирования БС, прежде всего, с нарушениями липидного комплекса желчи и первичными и вторичными функциональными расстройствами билиарной системы [1, 4, 9, 13].

Диагностическая эффективность субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО характеризовалась достаточно высокой чувствительностью (78,7%, ДИ95% 68,6-87,3) и низкой специфичностью (34,0%, ДИ95% 21,7-47,5) диагностики БС, что при клиническом применении ведет к росту ложноположительных результатов. Трансабдоминальная эхография желчного пузыря характеризовалась достаточно высокой специфичностью (69,8%, ДИ95% 53,6-81,6) в сочетании с относительно невысокой чувствительностью (44,0%, ДИ95% 32,8-55,5) диагностики БС, что при клиническом применении ведет к ложноотрицательным результатам.

Сочетание оценки субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО (Рим-III, 2006) и трансабдоминальной эхографии желчного пузыря обладает более высокой чувствительностью (87,8%) при относительно низкой чувствительности (40,7%) выявления БС, и

Таблица 5

Оценка функционального состояния билиарной системы у пациентов с билиарным сладжем по данным многофракционного дуоденального зондирования

Оценка функционального состояния билиарной системы	Пациенты с БС по данным микроскопии желчи «В» (n=51)	Пациенты без БС по данным микроскопии желчи «В» (n=32)
нормальное опорожнение ЖП	8 (15,7%)	5 (15,6%)
гипокинетическая дисмоторика ЖП	41 (80,4%)	23 (71,9%)
гиперкинетическая дисмоторика ЖП	2 (3,9%)	1 (3,1%)
спазм сфинктера Одди	*44 (86,3%)	21 (65,6%)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно подгруппы пациентов без БС, БС – билиарный сладж.

Таблица 6

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии

Разность относительных частот	Фармакотерапия		Фармакотерапия + курсовое МФДЗ		Гипобарическая адаптация	
	значение	ДИ	значение	значение	значение	ДИ
Интенсивная боль	0,43 *	0,23; 0,63	0,68 *	0,48; 0,88	0,16	-0,02; 0,34
Выраженный диспепсический синдром	0,23 *	0,01; 0,45	0,29 *	0,09; 0,49	0,08	-0,13; 0,35
Нарушение опорожнения желчного пузыря	0,05	-0,29; 0,36	0,24 *	0,06; 0,42	0,22	-0,02; 0,46
Спазм сфинктера Одди	-	-	0,29*	0,11; 0,47	-	-

Примечание: * – статистически значимо относительно частот до лечения, ДИ – 95% доверительный интервал, МФДЗ – многофракционное дуоденальное зондирование.

обеспечивает, в отличие от изолированного применения этих диагностических методов, достоверную вероятность как истинно положительного (1,49; ДИ 1,17-1,90), так и истинно отрицательного (0,29; ДИ 0,15-0,58) результатов диагностики БС, что позволяет осуществить эффективную скрининговую диагностику.

Для повышения клинической эффективности диагностики БС целесообразно при положительной оценке субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО, с учетом высокой чувствительности этого теста, и отрицательном результате последующей эхографии желчного пузыря, проведение многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В», что по критерию «затраты-эффективность» на 15,8% эффективнее общепринятого метода диагностики билиарного сладжа – изолированного проведения трансабдоминальной эхографии желчного пузыря.

Анализ клинической эффективности примененных вариантов медикаментозной и адаптационной терапии

Оценивалась динамика клинико-лабораторных и функциональных показателей при медикаментозной и адаптационной терапии в группе, включавшей 99 пациентов с билиарной патологией и не отличавшейся ($p > 0,05$) от основной группы обследованных пациен-

тов с билиарной патологией ($n=250$) по основным демографическим характеристикам (возраст, пол) и синдромной оценке субъективной клинической симптоматики.

Фармакотерапия (спазмолитик дротаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки, холеретик аллохол 2 драже 2 раза в день) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием (2-3 процедуры с интервалом 7-10 дней) проведена в подгруппе из 38 пациентов. В подгруппе фармакотерапии 44 пациента получали различные варианты патогенетического медикаментозного лечения: 12 пациентов – домперидон 10 мг 3 раза в сутки внутрь, 17 пациентов – эссенциальные фосфолипиды 300 мг 2 капсулы 3 раза в день внутрь, 15 пациентов – урсодезоксихолевая кислота 250 мг 3 раза в день внутрь.

Подгруппа в составе 17 пациентов осуществляла адаптацию к гипобарической гипоксии (ГБА) с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал-Антарес». Схема курса ГБА включала «ступенчатые подъемы» на высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Начиная с пятого и все последующие сеансы, пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа, спуск 2-3 метра в секунду. Курс лечения состоял из 20 сеансов (Инструкция на метод: утв. МЗ РБ 27.02.2001). Медикаментозное лечение пациенты не получали.

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии проведен по показателю разности относительных частот клинических характеристик пациентов до и после проведенного лечения (таблица 6). Клиническая эффективность фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием установлена на основании статистически значимого снижения относительной частоты интенсивной боли (0,68; ДИ 0,48-0,88), выраженного диспепсического синдрома (0,29; ДИ 0,09-0,49), нарушения опорожнения сфинктера (0,24; ДИ 0,06-0,42) и спазма сфинктера Одди (0,29; ДИ 0,11-0,47). Клиническая эффективность фармакотерапевтического лечения характеризовалась статистически значимым снижением относительной частоты интенсивной боли (0,43; ДИ 0,23-0,63) и выраженного диспепсического синдрома (0,23; ДИ 0,01-0,45).

При гипобарической адаптации у пациентов с билиарной патологией наблюдалось статистически значимая выраженная ($p < 0,004$) положительная динамика субъективной оценки болевого синдрома, определяемого по показателю интенсивности боли в баллах. Гипобарическая адаптация при оценке по показателю разности относительных частот не обладала статистически значимой эффективностью купирования клинических синдромов и функциональных нарушений желчевыделительной системы.

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективное купирование выражен-

ного болевого синдрома обеспечивала фармакотерапия в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием. На 1 случай эффективного купирования интенсивной боли затраты были на 24,1% меньше, чем в подгруппе фармакотерапии, и на 15,4% меньше, чем при гипобарической адаптации (таблица 7).

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективное купирование выраженного диспепсического синдрома произошло при гипобарической адаптации. На 1 случай эффективного купирования выраженной диспептической симптоматики затраты были на 23,5% меньше, чем в подгруппе фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, и на 9,1% меньше, чем при фармакотерапии.

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективная коррекция нарушения опорожнения желчного пузыря была при применении гипобарической адаптации. На 1 случай эффективной коррекции нарушения опорожнения желчного пузыря затраты были на 73,1% меньше, чем при фармакотерапии, и на 70,6% меньше, чем при фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием.

Обсуждение результатов

В результате исследования установлены особенности вариантности манифестации билиарной патологии у пациентов, обратив-

Таблица 7

Сравнительный анализ экономической эффективности вариантов лечения по критерию «затраты-эффективность»

Вариант лечения	Соотношение «затраты-эффективность» (бел. рублей/ на 1 случай эффективного лечения на конец 2006 г.)		
	Болевой синдром	Диспепсический синдром	Нарушение опорожнения желчного пузыря
Фармакотерапия (n=21)	1 408733	1 740200	2 823870
Фармакотерапия + курсовое МФДЗ (n=38)	1 069798	2 068276	2 585346
Гипобарическая адаптация (n=18)	1 265000	1 581250	759000

шихся за медицинской помощью по поводу активных клинических проявлений билиарной патологии – преобладание в клинической картине синдрома функционального расстройства ЖП и СО в сочетании с гипокINETической дисмоторикой желчного пузыря и повышенным уровнем вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности. Выявленное повышение уровня стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови в сочетании с гипокINETическим характером дисмоторики желчного пузыря свидетельствует о снижении чувствительности к холецистокинину нервно-мышечного аппарата желчевыводящих путей у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО [7], что подтверждается данными о недостаточной эффективности холекинетиков и прокинетиков для коррекции как дисмоторики, так и клинической манифестации первичной и вторичной билиарной дисфункции [3, 4].

Изменения морфологического состояния стенки желчного пузыря и нарушение коллоидной стабильности желчи, определяемое по билиарному сладжу и конкрементам в просвете желчного пузыря, тесно ассоциируются с дисмоторикой желчного пузыря и желчевыводящих путей, как установлено в целом ряде исследований [1, 4, 9, 13], и повышают риски и шансы клинической манифестации в форме синдрома функционального расстройства ЖП и СО. В то же время не противоречит этому положению отсутствие в проведенном исследовании статистически значимого повышения рисков и шансов синдрома функционального расстройства ЖП и СО, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии, так как эхографическая оценка сократимости желчного пузыря не стандартизирована ввиду значительной вариабельности ее результатов [4, 5, 10]. Связь патологии печени и нарушения функции желчного пузыря и желчевыводящих путей является установленным фактом [1, 3, 5, 9], и в данной работе впервые оценены значимость таких факторов, как серологические маркеры вирусных инфекций и порталная гипертензия в формировании клинических синдромов билиарной патологии.

По литературным данным [9, 13], наиболее часто (до 75-85%) клинические проявления билиарного сладжа обусловлены наличием функциональных расстройств ЖП и СО. В проведенном исследовании впервые в РБ оценена клиническая значимость билиарного сладжа у пациентов с активными клиническими проявлениями билиарной патологии, и установлена его более тесная ассоциация с синдромом функционального расстройства ЖП и СО, чем с синдромом билиарной диспепсии, что позволяет оптимизировать диагностику билиарного сладжа.

Проведенный анализ клинической и медико-экономической эффективности примененных методов терапии у пациентов подтвердил данные о том, что современная фармакотерапия не решает полностью проблему купирования билиарной клинической симптоматики и дисфункции [3, 4, 7]. Оптимизация клинической эффективности фармакотерапевтического лечения может быть обеспечена за счет сочетания (со строгим учетом противопоказаний) с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, которое эффективно обеспечивает улучшение дренажной функции билиарного тракта [1, 3, 8].

Заключение

Обследованные пациенты с клинической манифестацией билиарной патологии характеризовались наличием у большинства из них (71,20%, ДИ95% 65,41-76,66) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (по критериям Римского III консенсуса, 2006 г.) в сочетании с дисмоторикой желчного пузыря по гипокINETическому типу (63,20%, ДИ95% 57,10-69,09). Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) факторы вариантности клинической манифестации билиарной патологии: риск и шансы формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря повышали морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по утолщению его стенки более 3 мм и деформации формы; нарушения коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемое по наличию в его просвете би-

лиарного сладжа и конкрементов; портальная гипертензия, определяемая по данным эхографии; – шансы формирования синдрома билиарной диспепсии повышает наличие у обследованных пациентов серологических маркеров вирусных гепатитов. Определена высокая чувствительность (78,7%, ДИ95% 68,6-87,3) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди для выявления билиарного сладжа. Обосновано повышение клинической и медико-экономической эффективности диагностики билиарного сладжа на основе сочетания оценки субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди и эхографии желчного пузыря, и при отрицательном результате последней, проведения многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В». Фармакотерапия (дротаверин, аллохол) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, по сравнению с некоторыми другими вариантами медикаментозной терапии (домперидон, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды) и гипобарической адаптацией, обладает более широким спектром клинической эффективности купирования клинической симптоматики и функциональных нарушений у пациентов с гепатобилиарной патологией.

Литература

1. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев [и др.]. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
2. Мараховский, Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю.Х. Мараховский. – Мн.: Репринт, 1995. – 172 с.
3. Эльштейн, Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. Причины, тенденции, профилактика / Н.В. Эльштейн. – М., 1998. – 224 с.
4. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1498–1509.
5. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A / P. Portincasa [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31, N 7. – P.617-622.
6. Пиманов, С.И. Клиническая интерпретация результатов исследования сократимости желчного пузыря / С.И. Пиманов // Клин. мед. – 1990. – № 5. – С. 106-110.
7. Немцов, Л.М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии / Л.М. Немцов. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 183 с.
8. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов [и др.] – М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. – 192 с.
9. Ko, C.W. Biliary sludge / C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Annals of Internal medicine. – 1999. – Vol. 130, N 4. – P. 301-311.
10. Dynamic ultrasonography in the diagnosis of gallbladder dysfunction: reliability of a simple method with easy clinical application / V. Pons [et al.] // Gastroenterologia Y Hepatologia. – 2003. – Vol. 26, N 1. – P.8-12.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в 4т. / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1996. – Т. 1. – 336 с.
13. Ильченко, И.И. Клинические аспекты билиарного сладжа / И.И. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, №7. – С. 23-32.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Изд.: Медиа Сфера. – М., 2003. – 310 с.
15. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. – 240 с.

Поступила 07.06.2010 г.

Принята в печать 02.09.2010 г.